

Aus der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere
der Veterinärmedizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin
(Direktor: Prof. Dr. L. Felix Müller)

DIFFERENZIERUNG DER ERYTHROCYTEN DES HUNDES AM SUPRAVITAL GEFÄRBTEN BLUT AUSSTRICH

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Grades eines Doktors der Veterinärmedizin
an der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Joachim Rüdiger
Tierarzt aus Berlin

Berlin 1964

Journal-Nr.: 477

Aus der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere
der Veterinärmedizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin
(Direktor: Prof. Dr. L. Felix Müller)

DIFFERENZIERUNG DER ERYTHROCYTEN DES HUNDES
AM SUPRAVITAL GEFÄRBTEN BLUT AUSSTRICH

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Joachim Rüdiger
Tierarzt aus Berlin

Berlin 1964
Journal-Nr. 477

Gedruckt mit Genehmigung der Veterinärmedizinischen
Fakultät der Freien Universität Berlin



Dekan:	Prof. Dr. Boch
Referent:	Priv.-Doz. Dr. Niepage
Korreferent:	Prof. Dr. L. Felix Müller

Tag der Promotion: 17. 12. 1964

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung	Seite 5
II. Literatur	6
III. Eigene Untersuchungen	12
1. Material und Methodik	12
2. Befunde	15
a. Messungen	15
b. Häufigkeiten	18
Vergleich der Prozentwerte	21
Vergleich der absoluten Werte/ μ l Blut	24
Veränderungen der Absolutwerte bei gleichen Individuen im Zeitablauf	25
Unrunde Zellen	28
IV. Besprechung	29
V. Zusammenfassung	33
VI. Schrifttumsnachweis	



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I. Einleitung.

Die Differenzierung der Blutzellen nach morphologischen Gesichtspunkten ist die Grundlage für die quantitative Beurteilung cytologischer Blutbilder. Während die Leucocyten durch Feststellung der prozentualen Verteilung der Leucocytenarten (Differentialblutbild) in der Klinik seit langem routinemäßig beurteilt werden, beschränkt man sich bezüglich der Erythrocyten vorwiegend auf die Bestimmung ihrer Anzahl pro μ l Blut und ergänzt diese Untersuchung allenfalls durch die Hämatokrit- und Hämoglobinbestimmung. Aus den Daten dieser Untersuchungen lassen sich Aussagen über den "Durchschnittserythrocyten" machen: das mittlere Erythrocytenvolumen, die durchschnittliche Hämoglobinmenge pro Erythrocyt, die auf das Volumen bezogene prozentuale durchschnittliche Beladung des einzelnen Erythrocyten mit Hämoglobin.

Über die Zusammensetzung der Erythrocytenpopulation erhält man jedoch damit keine Auskunft. Als Maß für die Regeneration des roten Blutbildes wird die Zählung der Reticulocyten verwendet. Sie setzt ein besonderes Färbeverfahren (Supravitalfärbung) voraus. Obwohl darüber hinaus morphologische Besonderheiten der Erythrocyten auch vom routinemäßig gefärbten Blutaussstrich her bekannt sind, finden sich kaum quantitative Angaben über ihr Vorkommen unter klinischen Bedingungen.

Es war meine Aufgabe, an Blut von Hunden zu untersuchen, welche morphologischen Kennzeichen der Erythrocyten eine reproduzierbare Klassifizierung ermöglichen und die quantitativen Verhältnisse der danach definierten Erythrocytentypen näher zu analysieren. Ich verwendete dazu Blutaussstriche nach Supravitalfärbung, weil damit zugleich die Reticulocyten in die Untersuchung einbezogen werden konnten.

II. Literatur.

Bei Menschen und Säugetieren nimmt die Erythropoese postnatal ihren Ausgang von Parenchymzellen des Knochenmarks. Die einzelnen kernhaltigen Zelltypen der Entwicklungsreihe der Erythrocyten wurde anfangs nur grob nach ihrer Größe und der Anfärbbarkeit ihres Protoplasmas in Proerythroblasten, Makroblasten und Normoblasten bzw. basophile, polychromatische und oxyphile Zellen unterschieden. In späteren Untersuchungen (JAKOBJ, 1925; LEIBETSEDER, 1948; WEICKER, 1954 u.a.) hat sich gezeigt, daß die Größen der Kernvolumina in bestimmtem Verhältnis zueinander stehen. Man unterscheidet demnach beim Menschen 5 verschiedene Kerngrößen der Erythroblasten, deren Kernvolumina sich wie $2 : 1 : 1/2 : 1/4 : 1/8$ verhalten. Die Zellen mit dem Kernvolumen K2 entsprechen den Proerythroblasten, die die unreifste zur Bildung von Erythrocyten determinierte Zellform darstellen, die Zellen mit kleineren Kernen den Makro- bzw. den Normoblasten. Nach Entkernung der Normoblasten entstehen die kernlosen Erythrocyten, deren frühe Formen durch Polychromasie oder die sog. Substantia reticulo-granulo-filamentosa als noch unreif gekennzeichnet sind. Mit weiterer Reifung, die zum Teil erst im strömenden Blut stattfindet, sind sie voll funktionstüchtige Erythrocyten, an denen bei einer Lebenszeit von ca. 100 Tagen (Mensch) Alterungserscheinungen einsetzen, die schließlich dazu führen, daß die Zellen zugrundegehen (HEILMEYER, 1957; FRIEDERICI, 1958). Da sich meine Untersuchungen mit den verschiedenen Typen der Erythrocyten im Blut des Hundes befassen, soll zunächst auf die Literatur über die Erythrocyten im strömenden Blut näher eingegangen werden, soweit sie sich mit der Morphologie der Zellen befaßt.

1. Unreife Erythrocyten.

CESARIS-DEMEL (1907) beschrieb in Blutausstrichen neugeborener Katzen, die mit Brillantkresylblau gefärbt waren, kleine exzentrische Körper verschiedener Form von schwach bläulich-grüner Farbe. Er bezeichnete diese als Körper C und verfolgte über einige Tage hin die allmähliche Abnahme ihrer Größe. Ferner konnte er in den roten Blutkörperchen fadenförmige Substanzen mit bestimmten Strukturen erkennen.

ENGEL (1926) teilte später diese Zellen, die wegen ihrer häufig netzförmig angeordneten Strukturen Reticulocyten genannt werden, in solche mit Knäuel-, Netz-, Faden- und Fädchenbröckelformen ein.

Die Reifungsreihe der Reticulocyten wurde schließlich von HEILMEYER und WESTHÄUSER (1932) in vier Gruppen unterteilt:

Knäuel-, Netz-, unvollständige Netz- und
Körnchen- oder Ausreifungsformen.

Hinsichtlich der Reifungszeit der Reticulocyten zu Erythrocyten, die ihre Substantia reticulo-filamentosa verloren haben, werden unterschiedliche Angaben gemacht.

Nach in-vitro-Versuchen von HEILMEYER und WESTHÄUSER (1932) schwinden zuerst die Knäuel-, dann die Netzformen, so daß zuletzt nur noch die Körnchenformen übrig sind. Das Knäuelstadium wird durchschnittlich in 24 Stunden durchlaufen. Nach 48 Stunden waren nur noch Ausreifungsformen vorhanden. Diese Reifungszeit stimmt im wesentlichen mit den von RIDDLE (1930) im strömenden Blut gefundenen Reifungszeiten überein, die er zu 1 bis 2 Tagen berechnen konnte. Weiterhin stellte er fest, daß die reifsten Reticulocytenformen in 24 Stunden vollständig in reticulumfreie Zellen übergegangen waren.

KOLLER (1939) gibt eine Reifungszeit von 3 bis 4 Tagen an. Nach SCHALM (1961) variiert beim Hund die Reifungszeit der Reticulocyten im peripheren Blut zwischen 19 und 23 Stunden. Als durchschnittliche Reifungszeit gibt er 31 Stunden an. Bezüglich der Größe der Reticulocyten besteht zu den reifen Erythrocyten ein weiterer Unterschied.

WEICKER (1955) stellte im Tierexperiment fest, daß bei Kaninchen der Reticulocyt zweieinhalb- bis dreimal so groß ist wie der Erythrocyt und daß er erst $1\frac{1}{2}$ Tage nach dem Verlust der Substantia reticulo-granulo-filamentosa sein großes Volumen plötzlich verliert. Nach seinen Untersuchungen liegen ähnliche Verhältnisse auch beim Menschen vor. Die abnehmende Größe geht mit dem Reifungsprozeß parallel. Es ist noch nicht geklärt, ob alle Erythrocyten ein Reticulumstadium durchlaufen.

Nach SCHALM (1961) werden die Erythrocyten beim Pferd in reifem Zustand aus dem Knochenmark entlassen. Man findet Reticulocyten unter physiologischen Verhältnissen nicht im peripheren Blut. Ähnlich ist es beim Rind.

Neben Reticulocyten gelten auch sog. polychromatische Erythrocyten als unreife Zellen.

UNDRITZ (1952) bezeichnet die polychromatischen Erythrocyten als kernlose Entwicklungsstadien der Erythrocyten. Sie färben sich mit den üblichen panoptischen Färbungen bläulich. Nach UNDRITZ handelt es sich hierbei um die persistierende, basophile Protoplasmasubstanz der kernhaltigen Vorstadien. In der Regel schwindet diese früher als die Kerne der Erythroblasten. Bei den polychromatischen Erythrocyten liegt demnach dissoziierte Kern- und Plasmareifungsstörung vor. Es besteht eine noch unvollständige Hb-Beladung dieser Zellen. Bei der Betrachtung des panoptisch gefärbten Blutbildes gibt das Auftreten der Polychromasie Hinweise auf eine gesteigerte Erythropoese.

Über die Natur der Substantia reticulo-granulo-filamentosa äußert sich ROHR (1960). Er identifiziert Polychromasie und basophile Punktierung mit dieser. Auch HAENEL und RIVA (1950) sind der Ansicht, daß die basophile Substanz in der lebenden Zelle zunächst diffus verteilt ist und daß erst durch Einwirkung basophiler Farbstoffe eine Denaturierung der Nucleoproteide und damit die Entstehung der Substantia reticulo-granulo-filamentosa herbeigeführt wird. Sie beobachteten, daß die körnig-fädige Struktur ungefärbt im Dunkelfeld unsichtbar

bleibt und auch im Phasenkontrastmikroskop erst nach Einwirkung hypotonischer Lösung erkennbar wird.

KOSENOW (1956) konnte ebenfalls bei ungefärbten Reticulocyten im Hellfeld niemals die Substantia reticulo-granulofilamentosa erkennen.

Nach VON EULER (1948) u.a. beruhen die färberischen Eigenschaften nicht auf der Anwesenheit von Kernsubstanzen, sondern auf der Gegenwart von Ribosepolynucleotiden.

Unter physiologischen Verhältnissen kommen polychrome Normocyten nur vereinzelt im menschlichen Blut vor.

SCHERMER (1954) konnte diese Feststellung bei Hunden bestätigen.

2. Größen- und Formenunterschiede der Erythrocyten.

Unter physiologischen Bedingungen sind nicht alle Erythrocyten gleich groß. Überschreiten die Größenunterschiede das physiologische Ausmaß, spricht man von Anisocytose. Sie kann als Anisomikro- bzw. Anisomakrocytose auftreten. Bei Anämien des Menschen ist die Anisomikrocytose ein häufiger Befund.

Neben den Größenunterschieden treten auch Formveränderungen der Blutzellen auf. Unregelmäßig gestaltete Zellen werden als Poikilocyten bezeichnet. Von älteren Autoren wurde die Peripherie als Entstehungsort der Poikilocyten angegeben.

BÜLING (1947) ist der Ansicht, daß die Poikilocyten, die bei der Perniciosa des Menschen vorkommen, vorwiegend Abkömmlinge der Megaloblasten sind und ein regeneratives Phänomen darstellen. Nach seiner Meinung entstehen sie bereits im Knochenmark. Die krisenhafte Vermehrung der Poikilocyten in der Peripherie erfolgt parallel zum Verschwinden der Megaloblasten aus dem Knochenmark. Er weist darauf hin, daß die Poikilocytose weitaus seltener ist als in den täglichen Laboratoriumsbefunden angegeben wird. Um eine Beurteilung der Poikilocytose vornehmen zu können, muß die Beschaffenheit der Blutausstriche so sein, daß zwischen den einzelnen Zellen 10 bis 15 μ frei-

bleiben. Poikilocytose wird oft durch eine artefizielle Deformierung vorgetäuscht. BUDING fand beim Menschen auf 1000 Erythrocyten 3 Poikilocyten und beobachtete ferner, daß die Poikilocyten regelmäßig und zahlreich bei der Perniciosa, unregelmäßig und seltener bei den übrigen Anämien auftreten. Sie sollen auch in diesen Fällen nach Meinung BUDINGs Abkömmlinge der erythrocytären Stammzellen sein.

Als Mikrocyten werden die kleinen, kreisrunden Erythrocyten bezeichnet. Sie werden bei den meisten hämolytischen Anämien angetroffen. SCHULTEN (1957) erwähnt, daß diese Zellen dicker sind als normale Erythrocyten, d.h. sich der Kugelform nähern. Sie werden auch als Sphärocyten oder Mikrosphärocyten bezeichnet und sind meist intensiver färbbar als gewöhnliche Erythrocyten. In der Humanmedizin sind sie besonders charakteristisch für den erblichen hämolytischen Ikterus. Erythrocyten, deren Durchmesser größer als gewöhnlich sind, werden Makrocyten genannt. Für den Menschen werden 7,5 μ als untere Grenze angegeben.

Flache Erythrocyten, mit kleinem Volumen, geringem Hämoglobingehalt und großem Durchmesser werden von SCHULTEN (1957) als Leptocyten oder Platocyten bezeichnet. FRIEDERICI (1958) gibt das verminderte Zellvolumen dieser hypochromen Erythrocyten mit 50 bis 70 μ^3 an. Diese Verminderung ist vorwiegend durch eine Abnahme der Zelldicke bedingt, während die Zelldurchmesser starke Schwankungen aufweisen.

Erythrocyten, die zwischen einem chromatischen Zentrum und einem chromatischen Randsaum eine blasse Ringzone besitzen, werden Targetzellen, Kokarden- oder Schießscheibenzellen genannt.

VALENTINE und REEL (1945) erklären die Entstehung dieser Zellen dadurch, daß ein Mißverhältnis zwischen dem Volumen des Zellinhaltes und der Membran auftritt. Sie vermuten, daß die Membran zu groß geworden ist und konnten diese pathologische Zellform durch Wasserentzug in hypertonischer Lösung experimentell erzeugen. In der Humanmedizin treten Targetzellen bei hypochromen Anämien, besonders bei der Thalassämie vermehrt auf.

SCHALM (1961) fand diese Zelltypen bei kranken Hunden. Sie entstanden auch nach Splenektomie bei Hunden und Meerschweinchen. Er schreibt ferner, daß bei den genannten Tieren der gleiche Effekt nach einer Milzvenenligatur erzielt worden ist. Leptocyten kommen nach SCHALM bei allen Haustieren, die chronisch erkrankt sind, im Blutbild vor. In einer feuchten Kammer nehmen die Leptocyten zum Teil Schalen- oder Tassenform an ("cup-Formen"). Die Konkavität der Schüssel erscheint im Farbausstrich als eingedelltes Zentrum. Sie ähneln den von FRIEDERICI (1958) als Pessarformen, Ringformen oder Anulocyten beschriebenen Erythrocyten, bei denen jedoch keine Eindellung vorliegt.

NAEGELI (1931) ist der Ansicht, daß Anulocyten durch eine Insuffizienz des Knochenmarks entstehen, die zur Folge hat, daß die Zellen durch vermehrte Plasmaaufnahme quellen. Störungen der Hämoglobinsynthese mit entsprechendem Farbstoffmangel führen zur unvollständigen Beladung der Erythrocyten mit Hämoglobin, so daß die hypochromen Blutkörperchen im gefärbten Ausstrich als rötliche Ringe erscheinen. Hierbei handelt es sich um abnorm dünne Zellen, deren Zentrum durch den erniedrigten Hämoglobingehalt fast farblos erscheint. (FRIEDERICI, 1958; STOBBE, 1960).

III. Eigene Untersuchungen.

1. Material und Methodik.

Das Untersuchungsmaterial stammte von insgesamt 29 Hunden, von denen 21 als Kontrollgruppe galten. Von diesen Tieren wurde je ein, von den übrigen acht Hunden, bei denen es sich mit Ausnahme eines klinisch gesunden Hundes um Patienten handelte, wurden insgesamt 32 Blutaussstriche, die von verschiedenen Zeiten stammten, untersucht. Für die Auswahl der Kontrollgruppe war maßgebend, daß die Tiere einen Hämatokritwert zwischen 49 und 60% und Reticulocytenwerte zwischen 3 und 14% aufwiesen. Es waren im wesentlichen poliklinisch behandelte Hunde, die wegen Krankheiten, von denen ein Einfluß auf das rote Blutbild nicht zu erwarten ist, **vorgelegt wurden (gering- bis mittelgradige Otitis externa, Conjunctivitis follicularis, Wolfskrallen u.a.). Die erwähnten acht Hunde sind in Tabelle 1 zusammengestellt.**

Sta.	Schäferhündin, kastr., ca 8 Jahre; klinisch gesund
96	Pudelrüde, 6 Jahre; lymphatische Leukose
126	Schäferhundrüde, Bastard, 9 Jahre; plasmazelluläre Reticulose
127	Welsh-Terrierhündin, 10 Jahre; Pyometra, cystös entartete Ovarien, Milztumor.
160	Teckelrüde, 11 Jahre; unreifzellige Leukose
173	Schäferhündin, 5 Jahre; Tonsillitis, schleimig-blutiger Durchfall, Fieber
179	Pudelrüde, Alter unbekannt; Anämie unbekannter Genese
194	Schäferhundrüde, 5 Jahre; unreifzellige Leukose

Tabelle 1

Das Blut wurde einer Supravitalfärbung mit Brillantkresylblau unterzogen. Die Farbstofflösung war isotonisch. Sie bestand aus 1g Brillantkresylblau in 100,0ml einer 3,8%igen Natriumcitratlösung. 1 Tropfen Brillantkresylblaulösung wurde in einer feuchten Kammer für ca. 30 Minuten mit einem Tropfen Blut zusammengebracht. Anschließend wurde ein randfreier Ausstrich auf einem Objektträger hergestellt. Brillantkresylblau stellt unter den Bedingungen des Lichtmikroskopes die Substantia reticulo-granulo-filamentosa der Reticulocyten kontrastreich dar. Das hiermit erzielte Bild ist durch eine fadig-granulare, blaue, klar hervortretende Zeichnung charakterisiert. Die Erythrocyten erscheinen schwach grün-blau angefärbt. Von drei Ausstrichen wurden je 2 x 1000 Erythrocyten unter Verwendung der Ölimmersion und eines Zähllokulars differenziert. Da sich zwischen den Zählergebnissen der jeweils 1000 Erythrocyten nur geringfügige Unterschiede ergaben, wurden bei den anderen Präparaten je 1 x 1000 rote Blutkörperchen differenziert. Die Einteilung der Zelltypen wurde nach folgenden Definitionen durchgeführt:

- | | |
|--|--------|
| 1. Polychromatische Erythrocyten, gleichmäßig rund und bläulich angefärbt, ohne Innenstruktur. | P |
| 2. Polychromatische Zellen, die an der Peripherie Eindellungen oder Vorsprünge zeigen: "unrund". | PU |
| 3. Reticulocyten mit knäueelförmiger Substantia reticulo-granulo-filamentosa. | Rtc. a |
| 4. Reticulocyten mit netzförmiger Substantia reticulo-granulo-filamentosa. | Rtc. b |
| 5. Reticulocyten mit unvollständig netzförmiger Substantia reticulo-granulo-filamentosa. | Rtc. c |
| 6. Reticulocyten mit körnchenförmiger Substantia reticulo-granulo-filamentosa. | Rtc. d |
| 7. Erythrocyten, die durchweg blaß bis schwach gelbgrün erscheinen: "blasse Zellen". | B |

8. Blutkörperchen, deren Randzone intensiver ange- färbt ist als die Mitte: Anulocyten.	A
9. Anulocyten, unrund.	AU
10. Erythrocyten mit einer Delle: "cups".	C
11. Polychromatische "cups".	CP
12. Alle übrigen, unauffälligen, rundlichen Erythrocy- ten wurden zur Klasse "oB" (ohne Besonderheit) zu- sammengefaßt.	oB
13. Unrunde "oB"-Zellen.	oBu

Stechapfelformen wurden in den Ausstrichen nur so vereinzelt gefunden, daß sie nicht berücksichtigt wurden. Die in der Li-
teratur beschriebenen Target-Zellen wurden in meinen supra-
vitalgefärbten Ausstrichen nicht gesehen.

Um Angaben über den durchschnittlichen Zelldurchmesser der oben
angeführten Zelltypen machen zu können, wurde mit einem ZEISS-
Okularmikrometer bei 90-fachem Objektiv unter Verwendung der Öl-
immersion jeweils der auf das Gesichtsfeld bezogenen horizontale
Durchmesser ohne Rücksicht auf die Lagerung der Zellen gemessen.
Bei der Bestimmung der einzelnen Erythrocytendurchmesser wur-
den vorwiegend Randbezirke des Blutausstriches berücksichtigt.
Hier liegen die Erythrocyten wegen der geringen Dichte des Prä-
parates einzeln nebeneinander und ermöglichen eine genaue Mes-
sung. Der im Gesichtsfeld bewegliche Meßstrich des Okulars wur-
de über jedes Blutkörperchen von seiner linken Seite zur rech-
ten geführt und die dazu erforderliche Drehung der Meßtrommel
an der Meßskala abgelesen.

Es wurde insgesamt an 2700 Zellen der Durchmesser bestimmt:

Polychromatische Zellen	(P, PU)	320
Reticulocyten	(Rtc. a, b, c, d)	620
Blasse Zellen	(B)	160
Anulocyten	(A, AU)	320
"Cups"	(C, CU)	320
"oB"-Gruppe	(oB, oBu)	960

2. Befunde.

a. Messungen.

Die Meßergebnisse können nicht direkt mit Meßergebnissen, die in Routinepräparaten erzielt wurden, verglichen werden, da die Erythrocyten während der 30 Minuten nach der Mischung des Blutes mit Brillantkresylblau allmählich absterben, wobei durch osmotische Einflüsse Volumenänderungen auftreten. Die Zellen im Supravitalpräparat sind im Durchmesser durchweg kleiner als im frisch hergestellten Ausstrich.

Die Häufigkeitsverteilungen der Durchmesser sind für die einzelnen Zellarten in den Abbildungen 1 und 2 dargestellt.

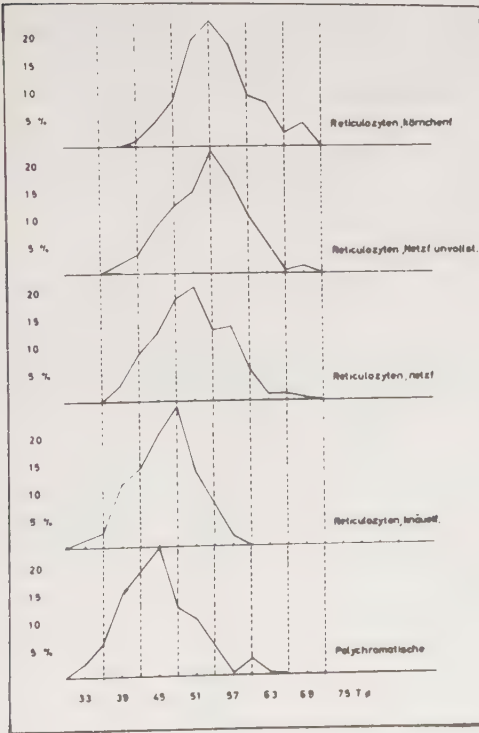


Abb. 1

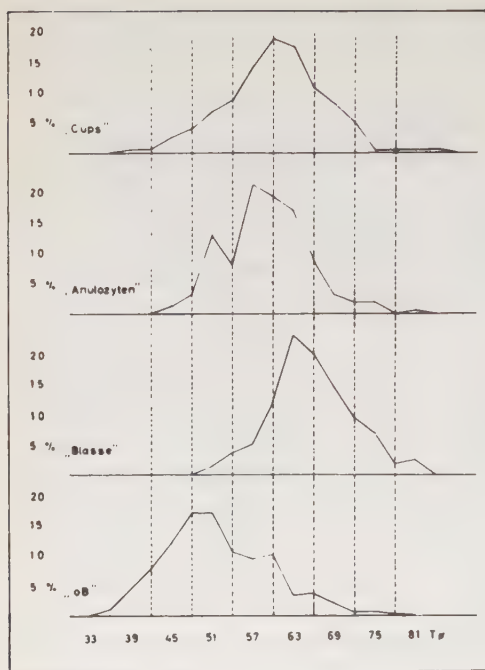


Abb. 2

Die Bestimmung des Zelldurchmessers der genannten Zelltypen führte zu folgenden Mittelwerten (in Teilstrichen:

1 T = 0,111 μ):

Zelltypen	n	$\bar{x}$	s	Varbr.
P	160	44,85 (4,9 μ)	$\pm 5,97$	33 - 63
Rtc.a	140	45,90 (5,1 μ)	$\pm 4,30$	33 - 57
Rtc.b	160	50,70 (5,6 μ)	$\pm 5,94$	39 - 69
Rtc.c	160	53,13 (5,9 μ)	$\pm 6,00$	39 - 69
Rtc.d	160	55,16 (6,1 μ)	$\pm 5,85$	42 - 69
oB.	800	51,90 (5,8 μ)	$\pm 7,26$	36 - 78
A	160	59,16 (6,6 μ)	$\pm 6,30$	45 - 81
C	160	63,54 (7,1 μ)	$\pm 7,47$	39 - 84
B	160	65,72 (7,3 μ)	$\pm 6,12$	51 - 81

Die Signifikanz zwischen den Mittelwerten der Zelldurchmesser wurde mit dem t-Test nach STUDENT (E. WEBER, 1961) geprüft. Der Mittelwertsunterschied von Polychromen zu Reticulocyten mit knäuelförmiger Substantia reticulo-granulo-filamentosa ist nicht signifikant. Die Unterschiede innerhalb der Reticulocytenreihe sind dagegen gesichert ($p < 0,001$ bzw. $< 0,01$). Das Gleiche gilt für die Mittelwertdifferenzen innerhalb der Leptocytengruppe. Die oB-Zellen haben einen signifikant höheren Mittelwert als die Reticulocyten mit netzförmiger Substantia reticulo-granulo-filamentosa ($p < 0,05$), einen signifikant kleineren Mittelwert als die Reticulocyten mit unvollständiger netzförmiger Substantia reticulo-granulo-filamentosa ($p < 0,05$) und die Leptocyten ($p < 0,001$).

Für die unreifen Erythrocytenformen ergibt sich mithin eine kontinuierliche Zunahme des Zelldurchmessers.

Die Anulocyten, "cups" und blassen Zellen haben die größten Durchmesser. Sie erscheinen sämtlich hämoglobinarm (blau) und sind flache Zellen (Leptocyten).

b. Häufigkeiten.

In Tabelle 2 ist die prozentuale und absolute Zusammensetzung des Blutes im Bezug auf unreife Erythrocyten (P, Reticulocyten a, b, c, d), Leptocyten (A, B, C) und die unrunder Zelltypen (oBu, FU, AU) dargestellt. Die Auswertung der Differenzierung der Zelltypen erfolgte sowohl an den Prozentwerten als auch an den absoluten Werten pro μ l Blut.

Tab. 2: Relative und absolute Häufigkeit der einzelnen Zelltypen
(obere Zeile = Anzahl in Mill./ μ l Blut, untere Zeile = Prozent).

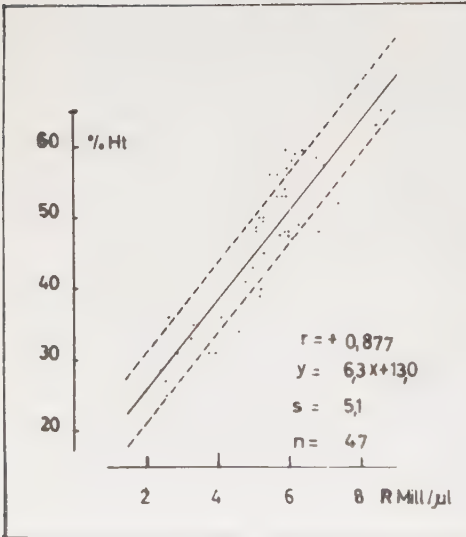
Kontroll- gruppe	P	PU	B	A	AU	C	CP	Rta				oBU	oB
								a	b	c	d		
357 15.10.	q6	q2	q6	10	q6	q7	-	-	-	q3	q5	1q2	83
360 15.10.	q4	q1	10	14	q9	q5	-	-	q1	q3	q7	1q7	83
373 21.10.	18	q7	20	22	q1	19	q2	-	q1	q4	q8	86	81
375 21.10.	q9	-	q7	20	q9	q8	-	-	-	q1	q2	111	83
377 22.10.	q5	-	q8	10	q1	q3	-	-	-	q2	q6	71	89
392 6.11.	q041	q012	q041	q076	q006	q035	-	-	q006	q006	q024	q494	5
	q7	q2	q7	13	q1	q6	-	-	q1	q1	q4	84	87
398 8.11.	q049	-	q037	q025	-	q012	-	-	-	-	q031	q539	6
	q01	-	q6	q4	-	q2	-	-	-	-	q5	88	88
402 11.11.	q012	-	q078	q036	-	q036	-	-	-	q006	q024	q478	6
	q2	-	13	q6	-	q6	-	-	-	q1	q4	80	88
412 15.11.	q065	q006	q042	q048	q018	q030	-	-	-	q018	q042	q606	5
	11	q1	q7	q8	q3	q5	-	-	-	q3	q7	1q2	85
416 18.11.	q054	q018	q072	q048	q024	q024	-	-	-	-	q036	q645	5
	q9	q3	12	q8	q4	q4	-	-	-	-	q6	1q8	84
423 21.11.	q053	-	q035	q012	-	q018	q006	-	-	q012	q041	q448	5
	q9	-	q6	q2	-	q3	q1	-	-	q2	q7	76	89
429 25.11.	q086	q017	q063	q109	q051	q040	-	-	-	q023	q034	q480	5
	15	q3	11	19	q9	q7	-	-	-	q4	q6	84	84
Ro 28.11.	q018	-	q043	-	-	q012	-	-	q006	-	q019	q785	5
	q3	-	q7	-	-	q2	-	-	q1	-	q3	127	85
Wi 28.11.	q038	q013	q076	-	-	q019	-	-	-	q013	q032	q750	5
	q6	q2	12	-	-	q3	-	-	-	q2	q5	118	85
Ad 28.11.	q034	q011	q069	q040	q011	q011	-	-	-	q006	q046	q732	5
	q6	q2	12	q7	q2	q2	-	-	-	q1	q8	128	83
An 28.11.	q046	q021	q031	-	-	q010	-	-	-	-	q015	q387	5
	q9	q4	q6	-	-	q2	-	-	-	-	q3	75	90
430 29.11.	q069	-	q059	q064	q037	q043	-	-	q005	q011	q016	q255	5
	13	-	11	12	q7	q8	-	-	q1	q2	q3	48	89
438 2.12.	q066	q012	q018	q101	q072	q066	-	q006	q012	q018	q048	q340	5
	11	q2	q3	17	12	11	-	q1	q2	q3	q8	57	87
444 4.12.	q063	-	q126	q031	q026	q021	-	q005	-	q005	q021	q519	4
	12	-	24	q6	q5	q4	-	q1	-	q1	q4	99	84
451 9.12.	q071	q005	q038	q016	q022	q011	-	-	-	q011	q016	q373	5
	13	q1	q7	q3	q4	q2	-	-	-	q2	q3	68	89
457 11.12.	q075	q016	q043	q016	q021	q018	-	-	-	q011	q048	q438	5
	14	q3	q8	q8	q4	q3	-	-	-	q2	q9	82	86
Hunde mit verschiedenen Leukoseformen													
96 25.10.	q069	q019	q164	q309	q227	q107	-	-	-	q019	q050	q770	3
	11	q3	26	49	36	17	-	-	-	q3	q8	122	72
4.11.	q081	-	q104	q220	q122	q087	-	-	q012	q047	q047	q590	4
	14	-	18	38	21	17	-	-	q2	q8	q8	102	77

Kontroll- Gruppe	P	PU	B	A	AU	C	CP	Rtc.					oBU	oB
									a	b	c	d		
06	9.11.	Q084	Q008	Q042	Q118	Q071	Q105	Q008	-	Q021	Q042	Q084	Q428	3029
		20	Q2	10	28	17	15	Q2	-	Q5	10	20	102	759
	21.11.	Q073	Q016	Q083	Q265	Q114	Q099	Q016	-	-	Q010	Q016	Q559	3159
		14	Q3	16	51	22	25	Q3	-	-	Q2	Q3	107	760
	25.11.	Q099	Q021	Q099	Q182	Q089	Q078	-	Q010	Q047	Q052	Q057	Q479	3317
		19	Q4	19	35	17	19	-	Q2	Q9	10	11	92	767
	30.11.	Q072	Q019	Q062	Q139	Q125	Q086	Q005	Q048	Q034	Q432	Q058	Q399	3171
		15	Q4	13	29	26	15	Q1	Q1	Q7	Q9	12	83	782
	2.12.	Q059	Q005	Q081	Q238	Q146	Q141	Q005	Q032	Q032	Q097	Q124	Q590	3590
		11	Q1	15	44	27	18	Q1	Q6	Q6	18	23	109	713
	7.12.	Q122	Q055	Q116	Q232	Q225	Q232	Q012	Q006	Q043	Q073	Q122	Q648	3494
		20	Q9	19	38	37	26	Q2	Q1	Q7	12	20	106	691
	12.12.	Q112	Q018	Q106	Q277	Q301	Q166	-	Q024	Q047	Q077	Q083	Q720	3579
		19	Q2	18	47	51	38	-	Q4	Q8	13	14	122	674
	6.1.	Q064	Q014	Q114	Q326	Q276	Q214	Q014	-	Q016	Q016	Q042	Q495	3919
		12	Q2	22	63	53	28	Q2	-	Q3	Q3	Q8	95	696
	23.1.	Q132	Q018	Q102	Q341	Q234	Q204	Q018	-	Q006	Q030	Q048	Q690	3687
		22	Q3	17	57	39	41	Q3	-	Q1	Q5	Q8	115	696
	4.2.	Q080	-	Q135	Q240	Q245	Q265	Q010	-	Q005	Q015	Q015	Q640	3250
		16	-	27	48	49	34	Q2	-	Q1	Q3	Q3	128	670
26	24.1.	Q044	Q010	Q048	Q037	Q072	Q037	-	Q003	Q054	Q061	Q054	Q370	3130
		13	Q2	14	11	Q8	53	-	Q1	16	18	16	109	671
	26.1.	Q039	Q066	Q069	Q063	Q066	Q039	Q007	Q003	Q017	Q026	Q033	Q346	2906
		12	12	21	19	20	11	Q2	Q1	Q5	Q8	10	105	783
	30.1.	Q031	Q002	Q034	Q026	Q017	Q017	-	Q005	Q024	Q029	Q015	Q202	2728
		13	Q1	14	11	Q7	12	-	Q2	10	12	Q7	84	832
	4.2.	Q059	Q004	Q012	Q164	Q116	Q060	Q004	Q004	Q008	Q052	Q044	Q408	2495
		14	Q1	29	41	29	Q7	Q1	Q1	Q2	13	11	102	741
	9.2.	Q049	Q009	Q067	Q058	Q046	Q064	Q006	-	Q003	Q012	Q015	Q305	2796
		17	Q3	23	20	16	15	Q2	-	Q1	Q4	Q5	105	782
	23.2.	Q033	Q008	Q055	Q048	Q035	Q023	Q005	Q003	Q003	Q008	Q008	Q200	2511
		13	Q3	22	19	14	22	Q2	Q1	Q1	Q3	Q3	80	830
	27.2.	Q031	Q013	Q042	Q029	Q016	Q031	Q008	-	Q005	Q008	Q010	Q187	2320
		12	Q5	16	11	Q6	Q9	Q3	-	Q2	Q3	Q4	72	854
94	27.11.	Q118	Q009	Q215	Q251	Q281	Q156	Q022	-	Q029	Q059	Q089	Q790	3971
		16	Q1	29	34	38	12	Q3	-	Q4	Q8	12	107	727
	4.12.	Q055	Q038	Q214	Q560	Q462	Q228	-	-	Q007	Q014	Q028	Q655	3249
		Q8	Q1	31	81	Q7	21	-	-	Q1	Q2	Q4	95	677
	11.12.	Q207	Q007	Q315	Q650	Q397	Q095	Q032	Q006	Q006	Q019	Q032	Q498	2446
		33	Q6	50	103	Q3	33	Q5	Q1	Q1	Q3	Q5	79	636
	20.12.	Q138	Q007	Q193	Q350	Q276	Q142	Q023	-	Q005	Q081	Q018	Q441	2126
		30	Q2	42	76	Q0	15	Q5	-	Q1	Q4	Q4	96	649
50	3.7.	Q246	Q123	Q286	Q228	Q129	Q219	Q141	Q009	Q021	Q030	Q027	Q527	3464
		41	22	48	38	23	38	24	Q2	Q4	Q5	Q5	88	662

unde mit Anämien

99	17.10.	Q380	Q059	Q162	Q179	Q337	Q101	Q055	Q017	Q029	Q046	Q055	Q321	1689
		100	16	43	47	89	27	15	Q5	Q8	12	15	85	538
27	22.2.	Q193	Q049	Q107	Q232	Q142	Q044	Q051	Q013	Q084	Q086	Q079	Q309	2531
		55	14	31	66	41	13	15	Q4	29	25	23	89	595

	P	PU	B	A	AU	C	CP	Rtc.						oBU	oB
								a	b	c	d				
175 20.10.	Q200	Q055	Q114	Q047	Q059	Q054	Q018	Q055	Q018	Q220	Q105	Q219	2050		
	77	13	44	10	27	13	Q7	21	122	85	71	45	417		
"Gesunder Hund"															
(Aderla.versuch)															
Sta. 13.12.	Q+05	1279	Q556	Q779	Q779	Q291	Q036	-	Q012	Q018	Q059	1279	2050		
	34	Q2	30	87	66	25	Q3	-	Q1	Q2	Q5	1Q7	638		
15.12.	Q260	Q995	Q208	1011	Q727	Q215	Q015	Q021	Q030	Q098	Q106	Q995	275		
	31	Q8	25	119	86	25	Q1	Q3	Q4	12	13	117	556		
19.12.	Q095	Q086	Q197	Q000	Q540	Q155	Q306	Q037	Q048	Q160	Q072	Q686	320		
	14	Q1	29	89	80	23	Q5	Q6	Q7	24	11	1Q1	610		
22.12.	Q136	Q720	Q182	Q445	Q430	Q112	-	Q032	Q116	Q252	Q248	Q720	327		
	20	Q2	26	64	62	16	-	Q5	17	36	36	1Q3	613		
4.1.	Q007	Q815	Q144	Q479	Q348	Q074	Q044	-	Q036	Q039	Q031	Q815	466		
	10	Q3	17	55	40	Q9	Q1	-	Q4	Q5	Q4	94	758		



Da die Erythrocytenzahl der einzelnen Blutstaten, die die Grundlage für die Berechnung aus den Prozentzahlen ist, mittels der Kammermethode nur ungenau zu erfassen ist und eine andere Methode nicht zur Verfügung stand, wurde sie auf der Korrelation zwischen Erythrocytenzahl und Hämatokritwert (der genaueren Methode) berechnet. Durch diesen Ausgleich über die Regressionsgerade lassen sich sog. "Ausreißer" bei den Erythrocytenzahlen ausschließen (Abb. 3).

Abb. 3

Für die Auswertung der Differenzierungsergebnisse wurden die differenzierten Zelltypen zunächst zu folgenden größeren Gruppen zusammengefaßt:

Gruppe A: (F + CF + PU + Reticulocyten) unreife Erythrocyten.

Gruppe B: (B + A + AU + C) blasse, hämoglobinarmer Erythrocyten (Leptocyten).

Vergleich der Prozentwerte.

Für die relativen Werte der Gruppe A (unreife Erythrocyten) ergab der Vergleich des Mittelwertes aus der Kontrollgruppe mit dem aus den Blutbildern, die von Patienten stammen:

Kontrollgruppe

$$\bar{x} = 1,8\% \pm 0,6$$

Patienten

$$\bar{x} = 6,8\% \pm 7,6$$

Die Differenz ist trotz der großen Streuung bei den Patienten signifikant ($p < 0,02$). In den Blutbildern der Patienten sind demnach prozentual mehr unreife Erythrocyten als bei gesunden Hunden die Regel. Im vorliegenden Material besteht jedoch keine Abhängigkeit zwischen dem Grad der Anämie (gemessen an den Hämatokritwerten) und dem Prozentsatz der unreifen Erythrocyten (Abb. 4).

Der Punkteschwarm der Werte, die von der Kontrollgruppe stammen, erstreckt sich zwischen Ht 48 bis 60% und zeigt nur Werte unter 4% für unreife Zellen an.

Klammert man diese Werte aus und betrachtet nur das Verhalten der übrigen Punkte, die im wesentlichen die Werte von anämischen Hunden wiedergeben, so ist ebenfalls keine deutliche Tendenz zu erkennen.

Der Mittelwertsvergleich zwischen Kontroll- und Patientengruppe für die Zellgruppe B ergab:

$$\bar{x}_K = 2,4\% \pm 1,21 ; \bar{x}_P = 12,2\% \pm 1,75 \quad (p < 0,001)$$

Der Unterschied ist noch größer als für die Gruppe A. Vergleicht man dazu Abb. 5, so sieht man auch hier die Punkte der von der Kontrollgruppe stammenden Werte abgesondert liegen. Bei normalen

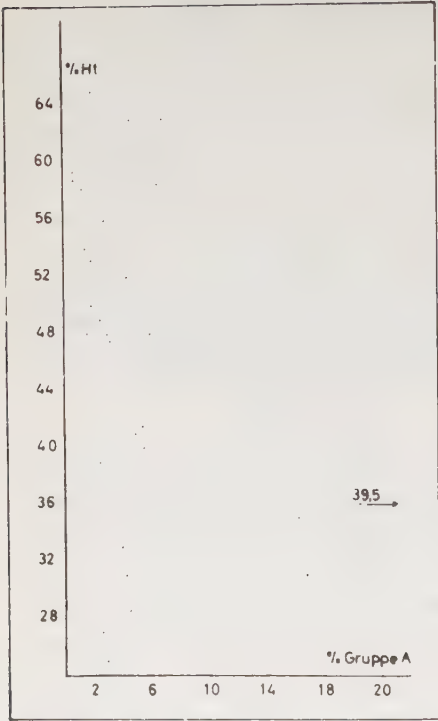


Abb. 4

Hämoglobinwerten ist nur ein geringer Prozentsatz von Leptocyten die Regel. Die Werte der Patienten jedoch lassen als Punkteschwarm eine in etwa steigende Tendenz erkennen. Die Berechnung für die Werte der Patienten ergab den niedrigen, aber signifikanten Korrelationskoeffizienten $r = +0,525$ ($p < 0,027$). In diesen Fällen nimmt also der Prozentsatz der Leptocyten mit steigenden Hämoglobinwerten durchschnittlich zu (benutzt man für die Ordinate die Hämatokritwerte, so ergibt sich ein Korrelationskoeffizient von $+0,45$). Die Zellen der Gruppe A sind durch ihren Gehalt an polychromatischer Substanz als unreife Erythrocyten gekenn-

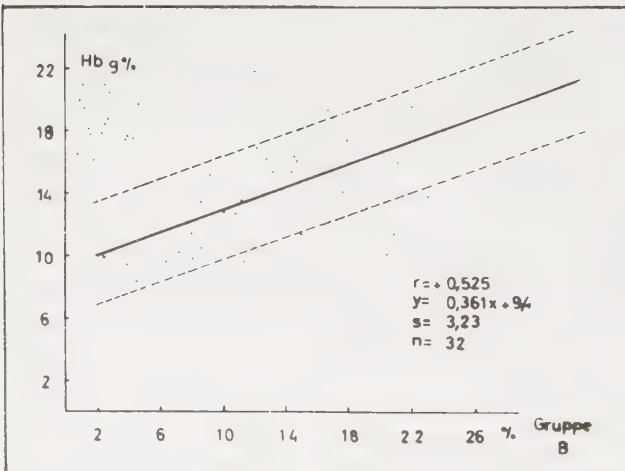


Abb. 5

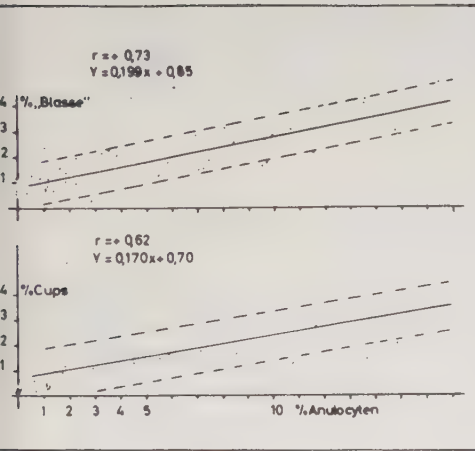


Abb. 6

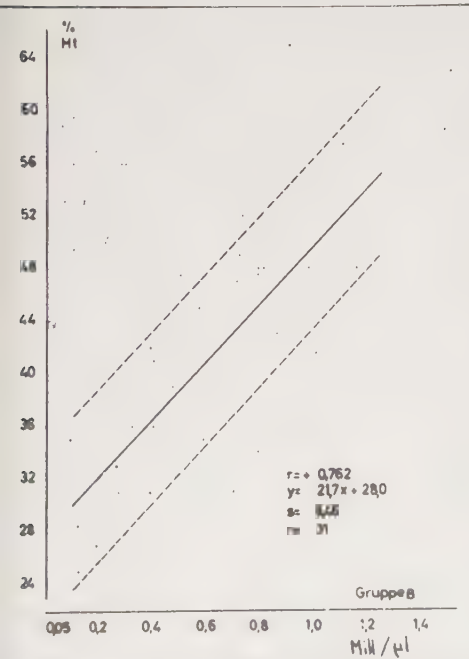


Abb. 7

zeichnet. Die Gruppe der Leptocyten (B) enthält Zelltypen, deren Wesensgleichheit nicht ohne weiteres feststeht. Ein Teil erscheint im Präparat homogen blaß ("Blasse"), ein anderer zeigt ein fast farbloses Zentrum und besitzt eine wulstige Randpartie (Anulocyten, Cups). Den Vergleich der prozentualen Abhängigkeit von Anulocyten einerseits und Cups bzw. "Blassen" andererseits gibt Abb. 6 wieder. Das korrelierte Auftreten von Anulocyten und Cups überrascht nicht, denn diese Formen unterscheiden sich morphologisch nur geringfügig. Es zeigt sich, daß der Zusammenhang zwischen der Häufigkeit von Anulocyten und "Blassen" nicht weniger eng ist. Da die Kontrollen weniger unreife Erythrocyten (Gruppe A) und weniger Leptocyten (Gruppe B) hatten als die Patienten, ist am Gesamtmaterial eine Abhängigkeit zwischen den Prozentwerten beider Gruppen zu erwarten. Sie ist nicht annähernd linear, wie es für die Berechnung eines Korrela-

tionskoeffizienten Voraussetzung ist, läßt sich jedoch über den sog. exakten Test von R.A.FISHER (WEBER, 1961) sichern ($p < 0,001$). Innerhalb der Patientengruppe ist keine Abhängigkeit erkennbar.

Vergleich der absoluten Werte/ μ l Blut.

Der Vergleich der Mittelwerte von Kontrollen und Patienten ergab (in 1000/ μ l Blut):

für Gruppe A $\bar{x}_K = 0,112 \pm 0,038$; $\bar{x}_P = 0,293 \pm 0,320$ ($p < 0,001$)

für Gruppe B $\bar{x}_K = 0,150 \pm 0,077$; $\bar{x}_P = 0,566 \pm 0,300$ ($p < 0,001$)

Der Zusammenhang zwischen Leptocyten (Gruppe B) und Hämatokritwert bei den Patienten ist enger als vorher; der Korrelationskoeffizient erhöht sich auf $r = +0,762$ (Abb. 7). Bezüglich der Beziehung zwischen den Gruppen A und B gilt für die absoluten

Werte das Gleiche wie für die Prozentwerte.

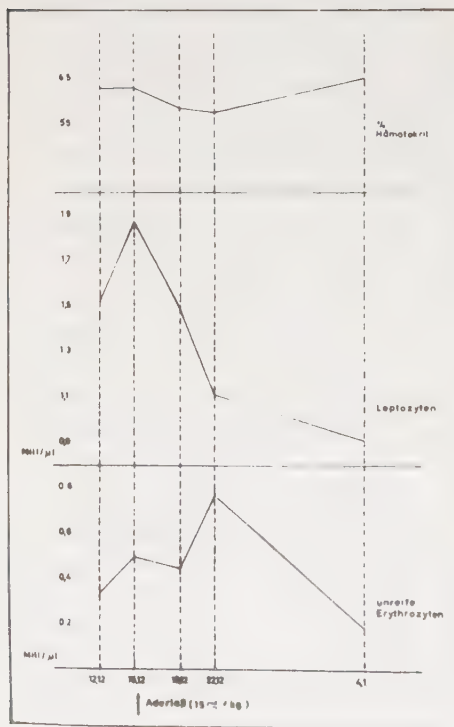


Abb. 8

Veränderungen der Absolutwerte bei gleichen Individuen im Zeitablauf.

Bisher wurden die Merkmalswerte einzeln behandelt, ohne Rücksicht darauf, ob sie vom gleichen oder von verschiedenen Tieren stammten. Im folgenden werden bei Fällen, von denen mehrere zeitlich aufeinanderfolgende Blutstaten des gleichen Individuums vorlagen, die Veränderungen in der Zahl der unreifen Erythrocyten und der Leptocyten pro μl Blut näher untersucht.

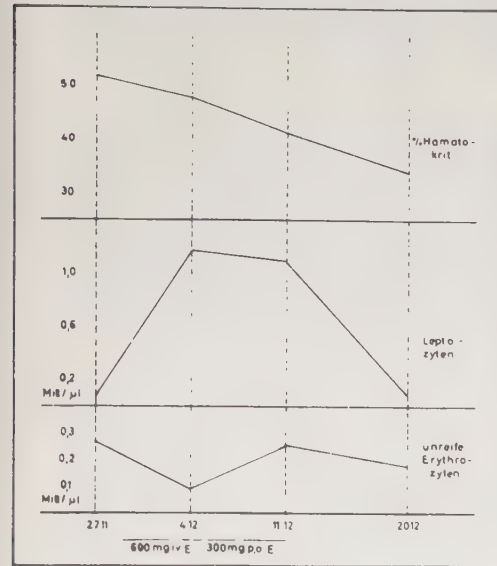


Abb. 9

Sta. (Abb. 8):

2 Vorwerte (12.12; 15.12.), dann Aderlaß (15ml/kg). Der Hämatokritwert sinkt bis zum 22.12. um 5%. An diesem Zeitpunkt (7 Tage nach dem Aderlaß) hat eine deutliche Zunahme der unreifen Erythrocyten stattgefunden, die

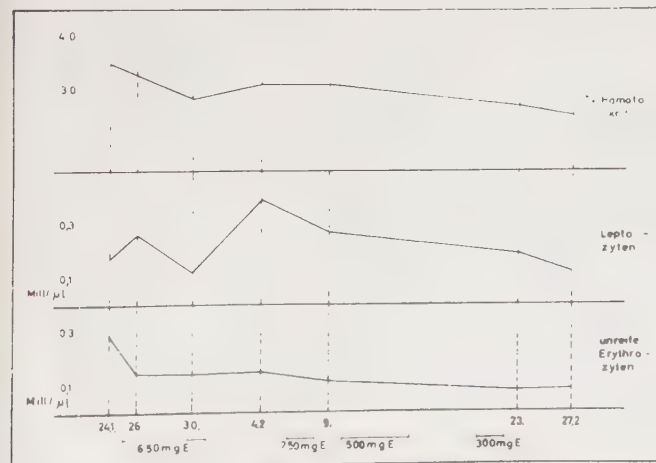


Abb. 10

3 Tage vorher noch nicht zu bemerken war. Dieser steigenden Tendenz der unreifen Zellen geht eine Abnahme der Leptocyten nebenher. 20 Tage nach dem Aderlaß hat der Hämatokrit die Werte der Vorperiode überschritten, die unreifen Zellen haben abgenommen. Die Leptocyten sind noch weiter abgesunken.

194:

Wie aus der grafischen Darstellung 9 ersichtlich, erfolgte am 29.11. eine intravenöse Behandlung mit insgesamt 600 mg Endoxan (E), die später 7 Tage lang mit insgesamt 300 mg Endoxan per os weitergeführt wurde. Bei fortschreitender Hämatokritabnahme erkennt man nur geringfügige Veränderungen in der Zahl der unreifen Erythrocyten. Die Leptocytenzahl ist in der Mitte der Beobachtungszeit am höchsten.

126: -

In Abbildung 10 sieht man eine allmählich abfallende Tendenz des Hämatokrit, die nur gegen Ende der ersten Endoxanperiode von einem geringen Anstieg unterbrochen ist. Die Zahl der unreifen Erythrocyten zeigt einen ähnlichen Verlauf. Nach dem Ende der ersten Endoxanperiode ist die Leptocytenzahl erhöht.

96 (Abb. 11):

Eine Woche nach der Endoxanbehandlung deutlicher Abfall des Hämatokritwertes. Gleichzeitig treten vermehrt unreife Zellen auf. Danach langsamer Anstieg des Hämatokrit bei weiterer Zunahme der unreifen Erythrocyten. 17 Tage nach Abschluß der ersten Sanamycinperiode (S) schnellere Zunahme des Hämatokritwertes, begleitet von Vermehrung der unreifen Zellen und der Leptocyten. Danach divergierender Verlauf beider Kurven bei zunächst konstantem Hämatokrit. In der Zeit vom 21.11. bis zum 12.12. wiederholten sich die Blutentnahmen in kurzen Abständen. Es ist interessant, in diesem Zeitraum das Verhalten von Polychromen und Reticulocyten gesondert zu vergleichen (Abb. 12).

Während vom 9.11. bis zum 21.11. die Zahl der Reticulocyten deutlich zurückging (vgl. auch 12.12. bis 6.1.), nahmen die Polychromen deutlich an Zahl zu. Bei den Reticulocyten setzt der Anstieg erst 4 Tage später ein, um nach weiteren 7 Tagen den Gipfel zu erreichen. Man gewinnt hier den Eindruck, daß die "Polychromen-Krise" der "Reticulocyten-Krise" vorausgeht. Während nach dem Aderlaß (Abb. 8) eine Erneuerung der Ery-

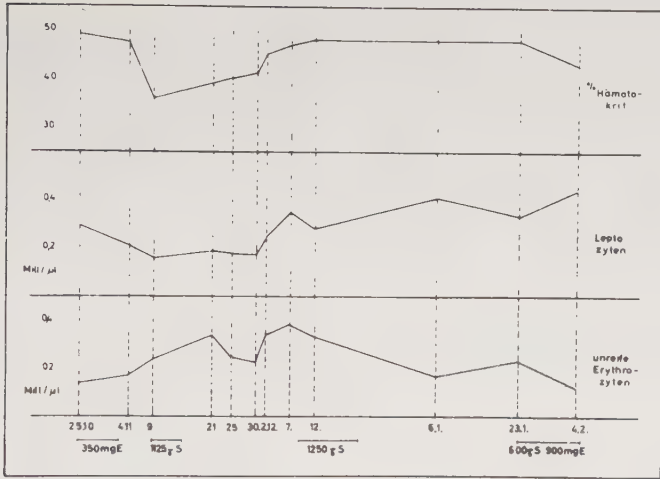


Abb. 11

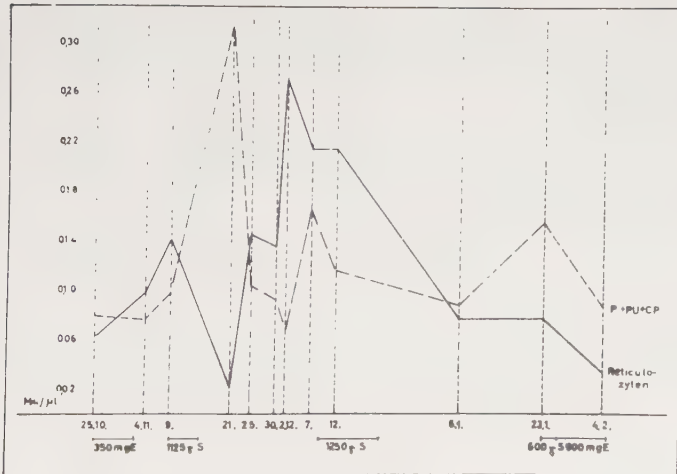


Abb. 12

throcystenpopulation an der Bewegung der Zahl unreifer Erythrocyten deutlich wird, zeigen die mit Cytostatica behandelten Fälle im Verlauf oder nach der Medikation häufig ein Absinken der Zahl unreifer Zellen (Abb. 9, 4/12; Abb. 10, 26/1 und 9/2; Abb. 11 nur 6/1). Nur in Fall 96 (Abb. 11, 12, 21/11 bis 7/12) ist eine gesteigerte Blutbildung im Intervall zwischen zwei Sanamycin-Perioden erkennbar.

Die Leptocytenzahl ist im Aderlaßversuch am Ende niedrig, vielleicht als Folge der Verjüngung des roten Blutbildes. In Fall 194 ist ebenfalls im Anschluß an eine Zunahme der jungen Erythrocyten (Abb. 9, 11/12) eine Abnahme der Leptocyten nachweisbar. Im Gegensatz dazu führt die gesteigerte Blutbildung im Fall 96 (Abb. 11, 21/11 bis 7/12) nicht zu einer Verringerung der Leptocytenzahl im Blut.

Unrunde Zellen.

Die unrunder Erythrocyten (oBU, PU, AU) wurden für die Meßergebnisse nicht berücksichtigt. Untersucht wurde ihre Häufigkeit. Sie beträgt im Mittel $9,55\% \pm 1,82$ der Erythrocyten. Ihre absolute Menge pro μ l Blut ist eng mit dem Hämatokrit korreliert ($r = +0,94$), d.h. sie kommen prozentual ziemlich gleichmäßig häufig in jedem Blut vor. Bei dem Hund 96 unterschied sich der Mittelwert des Prozentsatzes an unrunder Erythrocyten jedoch signifikant von dem der anderen Krankheitsfälle und der Gruppe gesunder Hunde ($p < 0,02$).

<u>96</u>	<u>126</u>	<u>194</u>	<u>179, 127, 173</u>	"gsd"
10,7 <u>±</u> 1,3	9,4 <u>±</u> 1,5	9,4 <u>±</u> 1,2	8,6 <u>±</u> 2,0	9,1 <u>±</u> 2,2

IV. Besprechung.

Die Differenzierung der Erythrocytentypen in Blutausstrichen des Hundes nach Supravitalfärbung führte zu einer Klassifizierung in 5 Gruppen, die sich morphologisch grundsätzlich voneinander unterscheiden: polychromatische Erythrocyten, Reticulocyten, blasse Erythrocyten ohne hervortretenden Rand, Erythrocyten mit hervortretendem Rand und "normale" Erythrocyten ("oB"-Formen). Innerhalb dieser Gruppen wurde nach der Innenstruktur (Reticulocyten) oder der äußeren Form (Eindellung, unrunde Formen) eine weitere Unterteilung vorgenommen. Die einzelnen Zelltypen wurden in Bezug auf ihre Durchmesser und ihre Häufigkeit miteinander verglichen.

Für die unreifen Erythrocyten ergab der Vergleich der Zelldurchmesser eine Zunahme der Mittelwerte von den Polychromen bis zu den reifsten Reticulocyten (Rtc.d). Die Polychromen haben noch annähernd den gleichen Zelldurchmesser wie die Reticulocyten mit knäueelförmiger Netzstruktur. Da die Durchmesser der Reticulocyten mit dem Reifegrad zunehmen, spricht dies für die Annahme, daß die Polychromen als unreifstes Glied in der Entwicklungsreihe der kernlosen Erythrocyten anzusehen sind. Dafür spricht auch die zeitliche Reihenfolge von Polychromen-Krise und Reticulocyten-Krise bei dem Hund 96 (Abb. 12). Die polychromatische Substanz ist bei den Polychromen noch diffus im Protoplasma verteilt, während sie in den späteren Formen netzförmig und schließlich granuliert in Erscheinung tritt (HAENEL und RIVA, 1950).

Die von WEICKER (1955) beim Kaninchen beobachtete Größe der Reticulocyten, die das Volumen der reifen Erythrocyten etwa um das 4-fache übertreffen soll, kommt in meinem Material an den mittleren Zelldurchmessern nach allerdings besonderer Präparation (feuchte Kammer) allenfalls bei den Reticulocyten im Stadium der zerrissenen Netzchen zur Geltung. Für ein 4-fach größeres Zellvolumen reicht jedoch die hier gefundene Durchmesserdiffferenz bei weitem nicht aus.

Die drei unterschiedenen Typen der Leptocyten (blasse Erythrocyten, Anulocyten und "Cups") hatten mit Abstand größere Durchmesser als die übrigen Erythrocyten. Das steht zweifellos damit in Zusammenhang, daß sie besonders flache Zellen sind, deren Blässe im mikroskopischen Bild durch die Verteilung ihres Farbstoffes auf eine große Fläche bedingt ist. Bemerkenswert ist der größere Durchmesser der "Cup"-Formen im Vergleich zu dem der Anulocyten. Es erscheint dadurch fraglich, ob die "Cups" einfach als eingedellte Anulocyten anzusehen sind. Im Häufigkeitsvergleich ergab sich keine Korrelation zwischen der Anzahl der unreifen Erythrocyten und dem Hämatokrit bzw. dem Hämoglobingehalt des Blutes. Dem Ausmaß der Anämie ging demnach in meinem Material ein intensivierter Blutnachschieb aus dem Knochenmark nicht parallel. Im Durchschnitt lag jedoch der Anteil unreifer Erythrocyten (bestimmt anhand der polychromatischen Zellen und der Reticulocyten) in den Blutbildern der Patienten relativ und absolut höher als in der Kontrollgruppe.

Leptocyten waren im Blut der Kontrollgruppe selten. Innerhalb der Patientengruppe war die Zahl der Leptocyten dem Hämatokrit positiv korreliert. Es ist bekannt (SCHALM, 1961), daß die Leptocyten bei Hunden mit Anämie vermehrt auftreten. Meine Untersuchungen bestätigen das. Dabei zeigte sich, daß innerhalb der Patientengruppe ein Blut mit relativ hohem Hämatokritwert durchschnittlich nicht nur absolut mehr Leptocyten hatte als ein Blut mit geringerem Hämatokrit, sondern daß auch prozentual mit der Abnahme des Hämatokrit der Gehalt des Blutes an Leptocyten zurückging (gleichsinnige Korrelation, Abb. 5).

Man kann sich Leptocyten auf verschiedene Weise entstanden denken. Es mag sich um Erythrocyten handeln, deren Beladung mit Hämoglobin von Anfang an mangelhaft war. Das Vorkommen solcher Zellen würde bei Anämien nicht überraschen (NAEGELI, 1931). Relativ hämoglobinarmer, also blaß erscheinende Zellen mit großem Durchmesser entstehen aber auch, wenn Wasser bzw. Plasma von den Erythrocyten aufgenommen wird. Dieses Verhalten ist für alternde Erythrocyten als Vorstadium der Hämolyse, die schließlich zu ihrem Untergang führt, bekannt.

Im Normalfall, d.h. bei ausgeglichenem Nachschub von jungen Erythrocyten aus den Blutbildungsstätten, der auf die Zahl der regelmäßig zugrundegehenden Erythrocyten abgestimmt ist, darf man mit einem annähernd konstanten Bestand von alternden Erythrocyten im Blut rechnen. Verstärkter Nachschub müßte das Alterungsgefälle zuungunsten der alternden Zellen verändern. Man sollte demzufolge erwarten, daß der Anteil der alten Erythrocyten umso geringer wird, je größer der Zuwachs unreifer Zellen im Blut ist. Die Veränderung der Zahl der Leptocyten und der unreifen Erythrocyten im Aderlaßversuch (Abb. 8) könnten in diesem Sinne gedeutet werden. Das Versuchstier war vor dem Aderlaß lange unter hämatologischer Kontrolle. Es hatte stets einen besonders hohen Hämatokritwert (um 60%). Daher besteht kein Grund zu der Annahme, daß die Erythropoese dieses Tieres einem so geringfügigen Aderlaß nicht gewachsen gewesen sein könnte und etwa mangelhaft mit Hämoglobin beladene Erythrocyten geliefert hätte. In diesem Fall könnten die nach der verstärkten Regeneration an Zahl abnehmenden Leptocyten als Vertreter der alt gewordenen Erythrocytengeneration interpretiert werden.

Die Befunde beim Aderlaß dürfen nicht als Modell für das Verhalten bei Anämien angesehen werden. Bei chronischen Anämien, wie sie die Fälle 194, 96 und 126 darstellten, deren hämatologischer Verlauf noch durch die Verabreichung von Cytostatica beeinflusst sein dürfte, ist es möglich, daß qualitativ minderwertige Erythrocyten von den Blutbildungsstätten ins Blut abgegeben wurden. Aus dem Vergleich der Häufigkeiten ergibt sich innerhalb der Patientengruppe kein Anhaltspunkt für ein gegensinniges Verhalten von Leptocyten und unreifen Erythrocyten. Es ist auffallend, daß mit dem Grad der Anämie, gemessen an Hämatokrit- oder Hämoglobinwert, nicht nur der absolute, sondern auch der prozentuale Gehalt des Blutes an Leptocyten eine abnehmende Tendenz zeigt (Abb. 5 und 7). Das Material ist jedoch nicht geeignet, sicheren Aufschluß über die Ursache des vermehrten Vorkommens von Leptocyten im Blut anämischer Hunde zu geben. Auch aus dem morphologi-

schen Unterschied der Leptocytentypen läßt sich aufgrund des Häufigkeitsvergleiches keine weitere Folgerung ziehen.

Unrunde Erythrocyten sind als regelmäßige Begleiterscheinung in Blutausstrichen anzutreffen. Wenn die Formveränderung ein gewisses Maß überschreitet, werden die Erythrocyten als Poikilocyten bezeichnet. Treten sie zahlreich auf, so wird dies als ernstes Symptom einer mangelhaften Erythrocytenqualität angesehen. Die in unserem Material als "unrund" registrierten Zellen sind in diesem Sinne keine Poikilocyten. Man darf sie als Artefakt ansehen. Es scheint, daß in der Regel ein annähernd gleicher Prozentsatz (ca. 10%) von "unrunden" Zellen in Blutausstrichen vorkommt, der diagnostisch nicht verwertet werden kann.

Der niedrige Prozentsatz unrunder Zellen bei den Anämikern 127, 173 und 179, die sämtlich besonders viel unreife Erythrocyten aufwiesen, also eine gesteigerte Blutbildung hatten, kann darauf hindeuten, daß junge Zellen weniger lädibel sind als ältere.

Für eine statistische Sicherung ist die Zahl dieser Fälle zu gering. Vergleicht man jedoch die Häufigkeit, mit der bei den Zelltypen "oB", P und A unrunde Formen auftraten, über die Mittelwerte, so findet man keinen signifikanten Unterschied zwischen den Polychromen und den "oB"-Zellen; beide jedoch haben einen wesentlich geringeren Anteil als die Anulocyten mit $31,17 \pm 3,78\%$ ($p < 0,001$). Anulocyten sind demnach gegen mechanische Beeinflussung besonders empfindlich.

Aufgrund des Befundes in unserem Fall 96 muß mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß durch einen besonders hohen Prozentsatz deformierter Zellen - auch wenn diese nicht die bizarren Formen der echten Poikilocytose haben - ein Qualitätsmerkmal der Erythrocyten zum Ausdruck kommt.

V. Zusammenfassung.

In 53 supravitalgefärbten Blutaussstrichen, die von 29 Hunden stammten, wurden je 1000 Erythrocyten nach morphologischen Merkmalen klassifiziert. Dabei wurden polychromatische Erythrocyten, Reticulocyten und Leptocyten von Erythrocyten ohne morphologische Besonderheit unterschieden. Die Reticulocyten wurden nach der Form ihrer Substantia reticulo-granulo-filamentosa, die Leptocyten nach der Lagerung des Blutfarbstoffes und ihrer Gestalt weiter unterteilt.

Die Durchmesserbestimmung an insgesamt 2700 Zellen ergab eine durchschnittliche Zunahme des Zelldurchmessers vom polychromatischen Erythrocyten über die verschiedenen Reifungsstufen zum reifsten Reticulocytentyp hin. Der mittlere Durchmesser der Erythrocyten ohne besondere morphologische Merkmale war kleiner als derjenige von Reticulocyten mit zerrissenen Netzen. Die durchschnittlich größten Durchmesser hatten die Leptocyten.

Die Untersuchung der Häufigkeit, mit der die unterschiedenen Zelltypen im Blut auftraten, zeigte, daß in Blut, welches keine Anzeichen einer Anämie aufwies, unreife Erythrocyten und auch Leptocyten nur gering vertreten waren (bis 4 bzw. 6%). Im Blut von anämischen Hunden war ihr Anteil z.T. wesentlich höher. Für das mehr oder weniger anämische Blut von Patienten ergab sich eine positive Korrelation zwischen dem Hämatokrit- bzw. dem Hämoglobinwert und der Leptocytenzahl.

Für die Klärung der Frage, ob es sich bei den Leptocyten um Erythrocyten handelt, die von den Blutbildungsstätten her mangelhaft mit Hämoglobin ausgestattet sind oder um Zellen mit relativem Mangel an Hämoglobin durch Aufnahme von Blutplasma, wie es als Vorstufe der Hämolyse bei alternden Erythrocyten vorkommt, erwies sich das Material als ungeeignet.

An einem Fall ließ sich zeigen, daß im Verlauf der Erythrocytenregeneration eine periphere Vermehrung der polychromatischen Erythrocyten der sog. Reticulocytenkrise vorausgehen kann. Un-

runde Erythrocyten sind zu etwa 10% in jedem Blutaussstrich zu finden. Bei den hämoglobinarmeren sog. Anulocyten war der Prozentsatz deformierter Zellen etwa dreimal höher als bei unreifen Erythrocyten und Erythrocyten ohne besondere morphologische Merkmale.

VI. Schrifttumsnachweis.

1. BUDING, A.: Knochenmarksgenese der Poikilocyten.
Zschr. d. ges. inn. Med. 2, 164 (1947).
2. CESARIS-DEMEI: Studien über die roten Blutkörperchen mit
Methoden der Färbung im frischen Zustande
Fol. haemat. 3, 7 (1907).
3. ENGEL, H.: Über Reifungsgrade der Erythrocyten im
kreisenden Blut.
Fol. haemat. 33, 21 (1926).
4. VON EULER, H.: Über Anwesenheit von Ribosepolynucleotide
Dtsch. Med. Wschr. 73, 265 (1948).
5. FRIEDERICI, L.: Der Erythrocyt. Seine Morphologie, Phy-
siologie und Pathologie.
Heidelberg 1958.
6. HEILMEYER, L.: Lehrbuch der speziellen pathologischen
Physiologie.
Jena 1951.
7. HEILMEYER, L. und Handbuch der gesamten Hämatologie.
HITTMAYER, A.: München, Berlin und Wien 1957.
8. HEILMEYER, L. und Reifungsstudien an überlebenden Reticulo-
WESTHAUSER, R.: cyten in vitro und ihre Bedeutung für die
Schätzung der täglichen Hämoglobinproduk-
tion in vivo.
Zschr. f. klin. Med. 121, 361 (1932).
9. HAENEL, U. und Dunkelfelduntersuchungen an Erythrocyten.
RIVA, A.: Dtsch. Med. Wschr. 75, 498 (1950).
10. JAKOBI, W.: Über das rhythmische Wachstum der Zellen
durch Verdoppelung ihres Volumens.
Roux Arch. f. Entw. Mech. 106, 124 (1925).

- 11.KOSENOW, W.: Lebende Blutzellen im Fluoreszenz- und Phasenkontrastmikroskop. Basel und New York 1956.
- 12.KOLLER, F.: Die Erythropoese bei der perniziösen Anämie mit besonderer Berücksichtigung der quantitativen Verhältnisse. Dtsch. Arch. klin. Med. 184, 568 (1939).
- 13.LEIBETSDER, F.: Erythropoese und Zellkerngröße. Wiener wchr. inn. Med. 29, 396 (1948).
- 14.NAEGELI, O.: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Berlin 1931.
- 15.RIDDLE, M.: Pernicious anaemia. Blood regeneration during early remission. Arch. Int. Med. 46, 417 (1930).
- 16.RÖHR, K.: Das menschliche Knochenmark. 3. Aufl. Stuttgart 1960.
- 17.SCHALM, O.: Veterinary Hematology. Philadelphia 1961.
- 18.SCHERMER, S.: Die Blutmorphologie der Laboratoriumstiere. Leipzig 1954.
- 19.SCHULTEN, H.: Morphologie der normalen und pathologischen Stammzellen, der Vorstufen und der reifen Zellen. In: Handbuch der gesamten Hämatologie. Hrsg. v. L. Heilmeyer und A. Hittmair. Bd. 1 München 1957.
- 20.STOBBE, H.: Hämatologischer Atlas. Berlin 1960.
- 21.UNDRITZ, E.: Hämatologische Tafeln Sandoz, Basel. Nürnberg 1952.

22. VALENTINE, W.N. und NEEL, I. V.: The artificial production and significance of target cells.
Am. J. Med. Sci. 209, 471 (1945).
23. WEICKER, H.: Exakte Kriterien des Knochenmarks:
Die Maß- und Mengenrelationen der Erythroblasten als Ausdruck der Reifungs- und Teilungsgesetze der Erythropoese.
Schweiz. Med. Wschr. 8, 245 (1954).
24. WEICKER, H.: Quantitative Reticulocytenprobleme.
Schweiz. Med. Wschr. 947 (1955).
25. WEBER, E.: Grundriß der Biologischen Statistik.
4. Aufl. Jena 1961.

Ich danke Herrn Priv.-Doz. Dr. Niepage für die Überlassung des Themas und Hilfe bei der Auswertung der Befunde sowie der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Unterstützung durch Sachmittel.

Lebenslauf.

Am 14.5.1935 wurde ich, Joachim Rüdiger, als Sohn des technischen Angestellten Walter Rüdiger und seiner Ehefrau Elise, geb. Prescher, in Berlin-Charlottenburg geboren.

Von Ostern 1942 bis 1950 besuchte ich die Volksschule in Neuenhagen bei Berlin, hier anschließend die Einstein-Oberschule, an der ich 1954 das Abitur absolvierte. Im Jahre 1954/55 war ich in einem landwirtschaftlichen Betrieb in Altlandsberg bei Berlin tätig.

Vom Sommer 1955 bis September 1958 studierte ich Landwirtschaft an der landwirtschaftlich-gärtnerischen Fakultät der Humboldt-Universität in Berlin.

Im Oktober 1958 wurde ich an der veterinärmedizinischen Fakultät der Freien Universität in Berlin immatrikuliert und bestand hier im November 1963 das Staatsexamen.

Im Oktober 1964 erhielt ich die Approbation als Tierarzt. Bis zum September 1964 war ich Praktikant bei Herrn Dr. Hofmann in Beerfelden im Odenwald.

